



(19)

(11) Publication number:

53059675 A

Generated Document.

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN(21) Application number: **51134398**(51) Int'l. Cl.: **C07D295/08 C07D211/06**(22) Application date: **08.11.76**

(30) Priority:

(43) Date of application publication: **29.05.78**

(84) Designated contracting states:

(71) Applicant: **YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD**(72) Inventor: **MURO TOMIO
NAKAO TATSU
OGAWA KIYOSHI
OKA TAICHI
YAOKA OSAMU**

(74) Representative:

(54) AMINOALCOHOL DERIVATIVES

(57) Abstract:

PURPOSE: Aminoalcohol derivatives of formula I (R is amino, OH, lower alkoxy, acyloxy, aroyloxy, acylamino, aroylamino; A is lower alkylene; R1 is H, acyl; H, lower alkyl; ring P is radical which together with N atom forms piperidine, 4-substd. piperidine or 4-substd. piperazine) and their acid addition salts, e.g. 1-(4-(2-acetamidoethyl)phenyl)-2-(4-(o-tolyl)-1-piperazinyl)-ethanol.

COPYRIGHT: (C)1978,JPO&Japio

BEST AVAILABLE COPY

⑨日本国特許庁
公開特許公報

⑩特許出願公開

昭53-59675

⑪Int. Cl.²
C 07 D 295/08
C 07 D 211/06

識別記号

⑫日本分類
16 E 431.1
16 E 462庁内整理番号
7169-44
7138-44⑬公開 昭和53年(1978)5月29日
発明の数 1
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑭アミノアルコール誘導体

⑮特 願 昭51-134398

⑯出 願 昭51(1976)11月8日

⑰發明者 室富雄

中津市大字蛎瀬631番地の7

同 中尾達

福岡県築上郡吉富町大字直江33

3

同 小川清

金沢市若草町17-19

⑮發明者 岡太一

福岡県築上郡吉富町大字広津13

36

矢岡修

福岡県築上郡新吉富村吉岡156

の1番地

吉富製薬株式会社

大阪市東区平野町3丁目35番地

⑯代理人 弁理士 高宮城勝

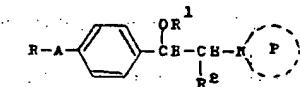
明 細 書

1. 発明の名称

アミノアルコール誘導体

2. 特許請求の範囲

一般式

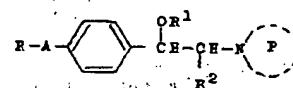


(式中、Rはアミノ、水酸基、低級アルコキシ、アギルオキシ、アロイルオキシ、アギルアミノ、アロイルアミノを、Aは低級アルキレンを、R¹は水素またはアギルを、R²は水素または低級アルキルを示し、および環Aは窒素原子とともにビペリジン、イ-但換ビペリジンまたはイ-四換ビペラジンを形成する基を示す。)

で表わされるアミノアルコール誘導体またはその
組合せ。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、一般式

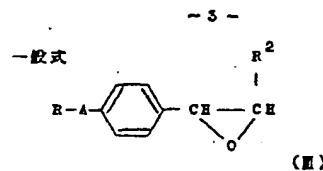


(式中、Rはアミノ、水酸基、低級アルコキシ、メトキシ、エドキシ、プロポキシなど)、アギルオキシ(アセチルオキシ、プロピオニルオキシなど)、アロイルオキシ(ベンゾイルオキシなど)、アロイルアミノ(アセチルアミノ、プロピオニルアミノなど)またはアロイルアミン(ベンゾイルアミノなど)を、Aは低級アルキレン(メチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレンなど)を、R¹は水素またはアギル(アセチル、プロピオニル、エトキシアセチルなど)を、R²は水素または低級アルキル(メチル、エチル、プロピルなど)を示し、環Pは窒素原子とともにビペリジン、

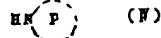
124

イー置換ビペリジン（置換基としてイーカルバモイルーイー・ビペリジノ、イーヒドロキシイー・(プロトキル)、イーアリールアミノまたはイー(2-ベンズイミダゾリノン-1-イル)を有するビペリジンであり、該アリールは塩素、臭素、フッ素などのハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシを置換基として有していてもよい)またはイー置換ビペラジン(置換基として1位に低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、アリール、ビリジルまたは1-フェニル-2-イミダゾリルメチルを有するビペラジンであり、該アリールは塩素、臭素、フッ素などのハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシを置換基として有してもよい)を示す。】

て安わされるアミノアルコール類等またはその
説付加量に因する。



で表わされる化合物と一致式

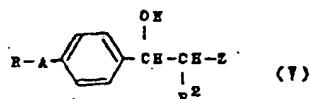


で表わされる化合物とを反応させる。

反応は不活性ガス（好ましくはメタノール、エタノール、プロパンノール、イソプロパンノールなど）のアルコール系溶媒）中、室温から用いた溶媒の還流温度下で進行するが、有利にはエタノール中、1～10時間加熱超流することにより進行する。

方法(3): $R^1=H$ の化合物の場合

一般式(IV)の化合物と一般式

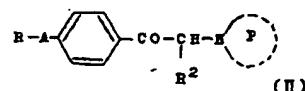


(これはハロゲン(塩素、臭素、フッ素など)を示す)

特開昭33-59675 (4)
本発明によれば、一般式(I)の化合物は以下の

方録(1): $R^1=H$ の化合物の総合

— 二二二 —



て巻き戻される化合物を還元反応に付す。

反応は、触媒（白金、パラジウム-炭素、ラネニンケルなど）の存在下、メタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフランなどの溶媒中、常圧または加圧下に、低温または加熱下に接触水素添加することにより、あるいは白金炭素化物（水素化ホウ素ナトリウムなど）を用いて、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランなどの溶媒中、-10~-80°Cで進行する。

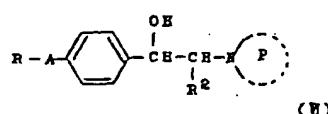
方法(2): $R^{\beta} = H$ の化合物の場合

- 1 -

不透水性化合物による保護作用

反応は不活性ガス（好ましくはメタノール、エタノール、プロパンノール、イソプロパンノールなどのアルコール系溶媒）中、室温から用いた溶媒の蒸気圧低下に進行する。この場合、化合物（Ⅱ）を過剰に用いるか、塩基（炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなど）と脱酸剤として用いると有利に進行する。

方法(4): R^4 = アシルの場合

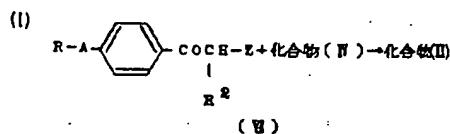


で変わられる化合物をアシル化する。

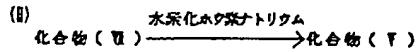
アシル化剤としてカルボン酸を用いる場合、反応は、たとえばビリジン中、*p*-トルエンスルホニルクロライドの存在下 50~100℃で 1~10

時間で進行する。また、カルボン酸の反応性誘導体（酸無水物、酸ハライドなど）を用いる場合、反応は不活性溶媒（ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルムなど）中、脱酸剤（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジン）の存在下に、室温から用いた溶媒の還流温度下 $1\sim10$ 時間で進行する。

原料化合物(II)、(IV)および(V)は、それ



たとえばエタノール中、トリエチルアミンの存在
下に室温で進行する。

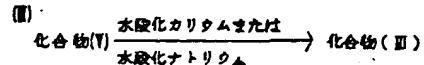


- 7 -

一般式(1)の化合物およびその駆虫加成物を医薬として用いる場合、それ自体または適宜の医薬上許容される担体、賦形剤または希釈剤と混合して粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤または注射剤などの形態で経口的または非経口的に投与される。投与量は対象疾患、症状または化合物によって異なるが、通常成人で1日約50～150mgが適当である。

— 以下全白 —

たとえば、メタノールまたはテトラヒドロフラ
ン中、水浴中に進行する。



たとえば、エチルエーテルまたはテトラヒドロ
フラン中で進行する。

以上のようにして得られる一般式(I)の化合物は、所定により無機酸(塩酸、硫酸など)または有機酸(マロン酸、フマール酸など)と常法により処理することにより対応する酸付加物となることが出来る。

また、一般式(1)の化合物は分子内に一個以上の不斉炭素を有するが、可能なすべての立体異性体およびその混合物を含むものであり、通常よく知られた方法により分割することができる。

一般式(I)の化合物およびその取代加成物は血

- 8 -

以下、実施例に上り本発明を具体的に説明する。

实施例 1

4-(2-アセトアミドエチル)-2-[4-
 (0-トリル)-1-ビペラジニル]アセトフェ
 ノン 8.0 g をメタノール 50 ml に溶解し、水浴下
 水素化ホウ素ナトリウム 1.6 g を少量ずつ加える。
 加え終つた後、1 時間攪拌し、濾絨後水および水
 を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗し
 無操作、減圧下に濃縮する。残査にイソプロピル
 エーテルを加え、生じる結晶を採取する。これを
 ベンゼンとイソプロピルエーテルとの混合溶媒か
 ら再結晶すると、融点 126~127 °C の 1-[
 4-(2-アセトアミドエチル)フェニル]-2-[
 4-(0-トリル)-1-ビペラジニル]エ
 ノール 6.3 g が無色結晶として得られる。

表範例 2

4-(3-ヒドロキシプロピル)-2-(4-
(0-クロロフェニル)-1-ビペラジニル)ア
セトフェノン 7.3 g をメタノール 30 ml に溶解し、
水冷下攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム 1.5
g を加え、室温にて一晩放置する。減圧下メタノ
ールを留去し、残渣に水および水を加え、酢酸エ
チルにて抽出する。有機層を水洗、乾燥後減圧下
濃縮し、粗結晶とする。これをエタノールとイソ
プロピルエーテルとの混合溶媒から再結晶すると、
融点 191~194 °C の 1-[4-(3-ヒドロ
キシプロピル)フェニル]-2-[4-(0-クロ
ロフェニル)-1-ビペラジニル]エタノール
が無色結晶として得られる。

実験例 3

1-[4-(2-アセトアミドエチル)フェニ
ル]-2-クロロエタノール 6.3 g、ビペラジ
ン 3.6 g

-11-

これを伊取し、エタノールから再結晶すると、融
点 97~101 °C の 1-[4-(2-メトキシエ
チル)フェニル]-2-(4-フェニル-1-ビ
ペラジニル)エタノール 5.0 g が無色結晶として
得られる。

実験例 5

1-[4-(2-メトキシエチル)フェニル]-
2-[4-(0-トリル)ビペラジン-1-イ
ル]エタノール 7.5 g、トリエチルアミン 2.6 g
および無水酢酸 2.6 g をベンゼン 100 ml 中に加
え、水浴上 1 時間加熱還流する。反応後、反応液
を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減
圧下に溶媒を留去すると結晶が析出する。これを
石油ベンジンとベンゼンとの混合溶媒から再結晶
すると、融点 83~86 °C の 1-[4-(2-メト
キシエチル)フェニル]-2-[4-(0-トリル)
ビペラジン-1-イル]エタノールが得られる。

1.8 g およびトリエチルアミン 2.2 g をメタノ
ール 6.0 ml に加え、10 時間逐流加熱する。

メタノールを減圧下に留去し、残留物をベンゼンに
溶解し、不溶物を伊取する。ベンゼン溶液を水洗
後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にベ
ンゼンを留去すると、1-[4-(2-アセトア
ミドエチル)フェニル]-2-ビペラジノエタノ
ール 5.2 g が無色結晶として得られる。酢酸エチ
ルから再結晶すると、融点 106~107 °C を示
す。

実験例 4

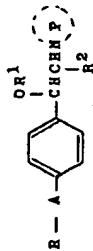
1-[4-(2-メトキシエチル)フェニル]
エポキシエタン 3.6 g およびビペラジン 3.6 g をメタノール 5.0 ml に溶解し、これに
水 3 滴を加えて 8 時間逐流加熱する。反応終了後、
メタノールを減圧下に留去すると結晶が得られる。

-12-

1-[4-(2-メトキシエチル)フェニル]
ビペラジン-1-イル]エチルア
セテート 6.5 g が得られる。常法により得られた
対応のマレイン酸塩の融点は 161~172 °C で
ある。

以下同様にして得られる化合物を第 1 表に示す。

以下(余白)



R ¹	R ²	R-A-	-N(P)-	M ₁ A (°C)	M ₂ A (°C)
H	H	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -	-N(OR ₂)CH ₂ CH ₂ OH	130-140 2.4H ₂	142-143 OCBS
H	H	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -	-N(OR ₂)CH ₂ CH ₂ CH ₃	100-101 2.4H ₂	100-105 CH ₃
H	H	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -	-N(OR ₂)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	2.4H ₂	134-135 -N(OR ₂)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
H	H	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -	-N(OR ₂)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	2.4H ₂	100-101 -N(OR ₂)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
H	H	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -	-N(OR ₂)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	2.4H ₂	198-199 -N(OR ₂)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃

-16-

R ¹	R ²	R-A-	-N(P)-	M ₁ A (°C)
H	H	HOCH ₂ CH ₂ -	-N(OR ₂)CH ₂ CH ₂ CH ₃	1.7H ₂ + 1/2水和 45-191
H	H	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-N(OR ₂)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	1.7H ₂ + 1/2水和 211-222
H	H	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-N(OR ₂)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	1.7H ₂ + 1/2水和 199-200
H	H	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -	-N(OR ₂)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	1.7H ₂ + 1/2水和 103-105

-16-

-627-

R ¹	R ²	R-A-	-N(P)-	M ₁ A (°C)
H	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ -	-N(OR ₂)CH ₂ CH ₂ CH ₃	1.7H ₂ + 1/2水和 167-169
CH ₃ CO-	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ -	-N(OR ₂)CH ₂ CH ₂ CH ₃	1.86-187 -N(OR ₂)CH ₂ CH ₂ CH ₃
H	H	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -	-N(OR ₂)CH ₂ CH ₂ CH ₃	1.30-113 -N(OR ₂)CH ₂ CH ₂ CH ₃
CH ₃ CO	H	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -	-N(OR ₂)CH ₂ CH ₂ CH ₃	2.4H ₂ + 1/2水和 133-139
CH ₃ CO	H	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-N(OR ₂)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	1.69-170 -N(OR ₂)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
CH ₃ CO	H	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-N(OR ₂)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	1.54-156 -N(OR ₂)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃

-16-

R ¹	R ²	R-A-	-N(P)-	M ₁ A (°C)
H	H	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-N(OR ₂)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	1.7H ₂ + 1/2水和 45-191
H	H	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-N(OR ₂)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	1.7H ₂ + 1/2水和 211-222
H	H	HOCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-N(OR ₂)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	1.7H ₂ + 1/2水和 199-200
H	H	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-N(OR ₂)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	1.7H ₂ + 1/2水和 103-105

-17-

128

R ¹	R ²	R-A-	-N P-	熔点 (C)
H	H	ROCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-N- 	112-114
CH ₃ CO	H	CH ₃ COOCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-N- 	160-162
C ₂ H ₅ OCH ₂ CO	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	-N- 	105-110
CH ₃ CO	H	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -	-N- 	181-182
CH ₃ CO	H	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -	-N- 	179-180

-19-

R ¹	R ²	R-A-	-N P-	熔点 (C)
H	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ -	-N- 	110-114 フターリン 190-193
H	H	CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ -	-N- 	122-123 フターリン 204-205
H	H	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ -	-N- 	145-156 フターリン 190-193

-20-

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.